

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Mai 2005 (26.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2005/047278 A2

not SK

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/04,
A61K 31/517, A61P 31/12

HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115
Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012175

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Oktober 2004 (28.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10352499.1 11. November 2003 (11.11.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WUNBERG, Tobias
[DE/DE]; Otto-Müller-Str. 39, 42699 Solingen (DE).
BAUMEISTER, Judith [DE/DE]; Kreuzstr. 46, 42277
Wuppertal (DE). JESKE, Mario [DE/DE]; Bruderstr. 20,
42105 Wuppertal (DE). NELL, Peter [DE/DE]; Funckstr.
63, 42115 Wuppertal (DE). NIKOLIC, Susanne [DE/DE];
Knipprather Str. 14, 40789 Monheim (DE). SÜBMEIER,
Frank [DE/DE]; Eintrachtstr. 29, 42275 Wuppertal
(DE). ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Katem-
berger Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE). GROSSER,
Rolf [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen (DE).
HEWLETT, Guy [GB/DE]; Kruttscheider Weg 96, 42327
Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Dam-
aschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). LANG, Dieter
[DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED DIHYDROQUINAZOLINES II

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE DIHYDROCHINAZOLINE II

(57) Abstract: The invention relates to substituted dihydroquinazolines and to a method for the production thereof, the use thereof
for treating and/or preventing diseases and for producing drugs for treating and/or preventing diseases, in particular for the use of
the inventive dihydroquinazolines in the form of antiviral agents, in particular against cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Dihydrochinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Ver-
wendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cyto-
megaloviren.



WO 2005/047278 A2

THIS PAGE BLANK (US710)

Substituierte Dihydrochinazoline II

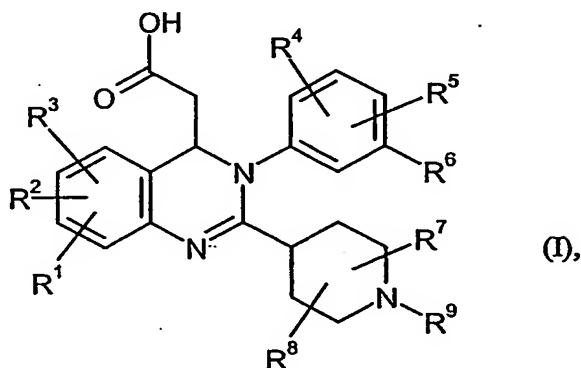
Die Erfindung betrifft substituierte Dihydrochinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

Die Synthese von Dihydrochinazolinen ist beschrieben in Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209-212, und in Wang F., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8651-8654. Desweiteren wurden Dihydrochinazoline von Y.S. Lee et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3379-3384 als Kalziumkanalinhibitoren beschrieben.

- 10 Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, aber die gegenwärtig verfügbaren Therapien mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet und Cidofovir sind mit schweren Nebenwirkungen verbunden, z. B. Nephrotoxizität, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Zudem kann es regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie sind daher wünschenswert.
- 15 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Dihydrochinazoline antiviral hochwirksam sind.

- 20 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

- 5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro stehen,
- 5 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,
- 6 R^6 für Alkyl, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,
- 7 R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy stehen und
- 10 R^9 für Aryl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Aryl und 1,3-Benzodioxol-5-yl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Nitro und gegebenenfalls Hydroxy-substituiertes Alkyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- 15 Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

- 25 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

- 30 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-

additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise

10 Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen

15 die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Alkylcarbonyl und

20 Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6 („C₁-C₆-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 Alkylthio steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino,

30 N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-

propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

- 5 Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

- 10 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 %ee).

- 15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),
in welcher

R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Aminocarbonyl stehen,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Alkyl oder Alkoxy stehen,

- 20 R⁶ für Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht,

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl stehen und

R⁹ für Phenyl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor,
25 Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino und Nitro,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Aminocarbonyl stehen,

5 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy stehen,

R^6 für Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl stehen und

10 R^9 für Phenyl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino und Nitro,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

15 in welcher

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 für Fluor steht,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Alkoxy stehen,

R^6 für Trifluormethyl steht,

20 R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen und

R^9 für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

R³ für Fluor steht,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Methoxy stehen,

5 R⁶ für Trifluormethyl steht,

R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen und

R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ und R² für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ an das Kohlenstoffatom in Position 6 oder in Position 8 des Chinazolin-Gerüsts gebunden ist.

15

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ an das Kohlenstoffatom in Position 8 des Chinazolin-Gerüsts gebunden ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Fluor steht, insbesondere für ein an das Kohlenstoffatom in Position 8 des Chinazolin-Gerüsts gebundenes Fluor.

20

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ für Wasserstoff und R⁵ für Fluor oder Alkoxy stehen.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ für Wasserstoff und R⁵ für Methoxy stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in

welcher R⁶ für Trifluormethyl steht.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

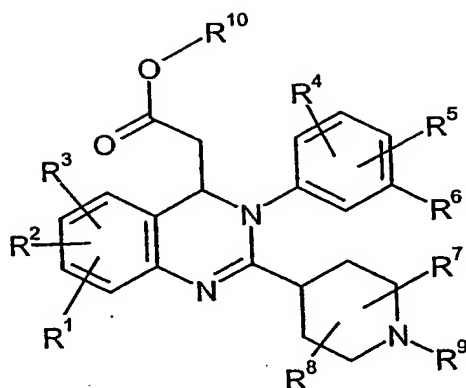
15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl in para-Position zur Verknüpfungsstelle mit dem Piperidin-Ring mit Fluor substituiert ist.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl in meta-Position zur Verknüpfungsstelle mit dem Piperidin-Ring mit Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert ist.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl in meta-Position zur Verknüpfungsstelle mit dem Piperidin-Ring mit Methyl und in para-Position zur Verknüpfungsstelle mit dem Piperidin-Ring mit Fluor substituiert ist.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



(II),

in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{10} für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

5 mit Basen umgesetzt werden.

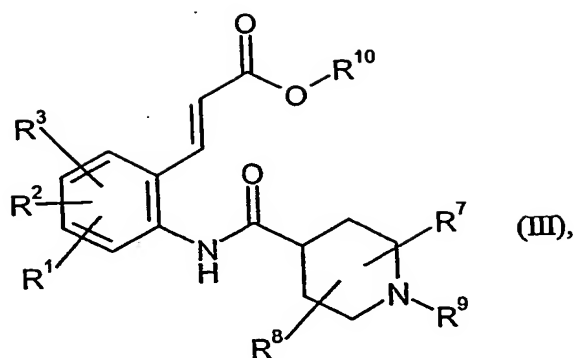
Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger

10 Lösung, bevorzugt ist Natriumhydroxid in Wasser.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Dioxan oder Tetrahydrofuran.

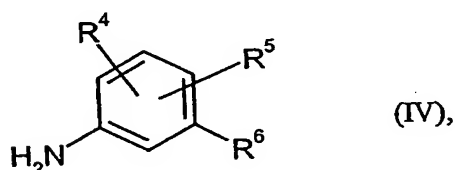
15 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^7, R^8, R^9$ und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^4, R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart von Phosphoroxychlorid umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, bevorzugt ist Toluol.

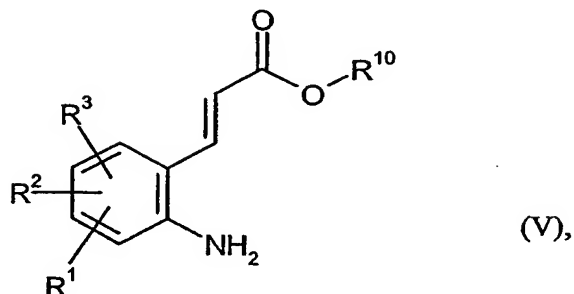
Alternativ können die Verbindungen der Formel (II) in einem zweistufigen Syntheseverfahren hergestellt werden. In der ersten Stufe werden die Verbindungen der Formel (III) mit Phosphoroxychlorid in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt ist Toluol, unter Rückfluss bei Normaldruck erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt. In der zweiten Stufe werden die so erhaltenen Verbindungen mit Verbindungen der Formel (IV) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt ist Toluol, ebenfalls unter Rückfluss bei Normaldruck umgesetzt.

15

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20

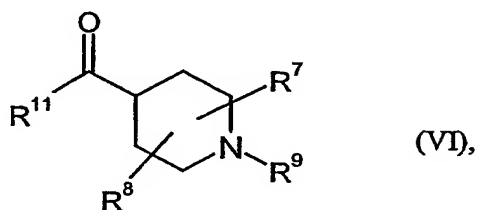
Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

- 5 R^1 , R^2 , R^3 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^7 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben und

- 10 R^{11} für Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, oder Hydroxy steht,

umgesetzt werden.

Im Falle, dass R^{11} für Hydroxy steht,

- erfolgt die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.
- 15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe

wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, oder Heteroaromaten wie Pyridin, oder Ethylacetat, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

5 Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-iso-
10 xazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder
15 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

20 Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder Carbonyldiimidazol in 1,2-Dichlorethan.

Im Falle, dass R¹¹ für Halogen steht,

25 erfolgt die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

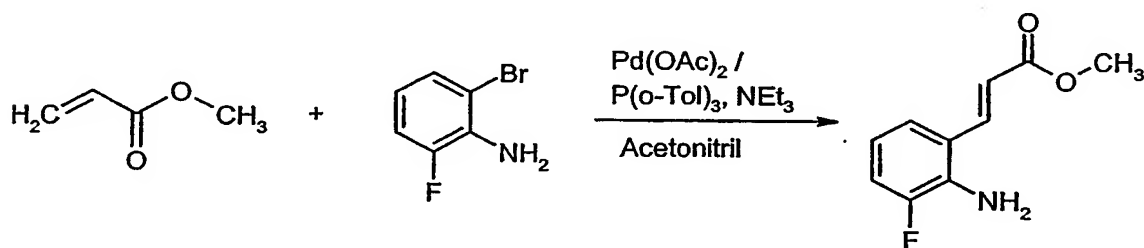
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe
30 wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, oder Heteroaromaten wie Pyridin, oder Ethylacetat, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dioxan oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkaliacetate wie Natriumacetat oder andere Basen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

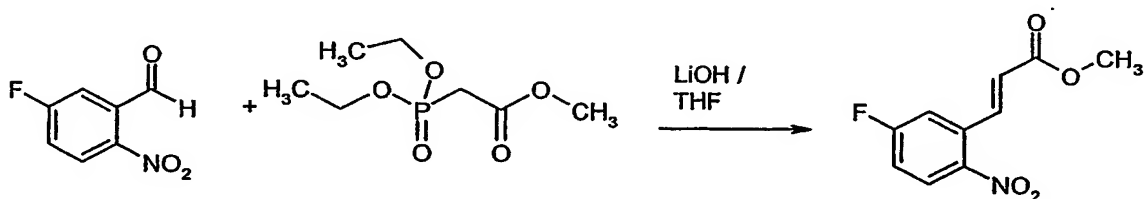
Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Heck-Reaktion oder eine Wittig-Horner-Reaktion nach folgenden Syntheschemata:

Heck-Reaktion:



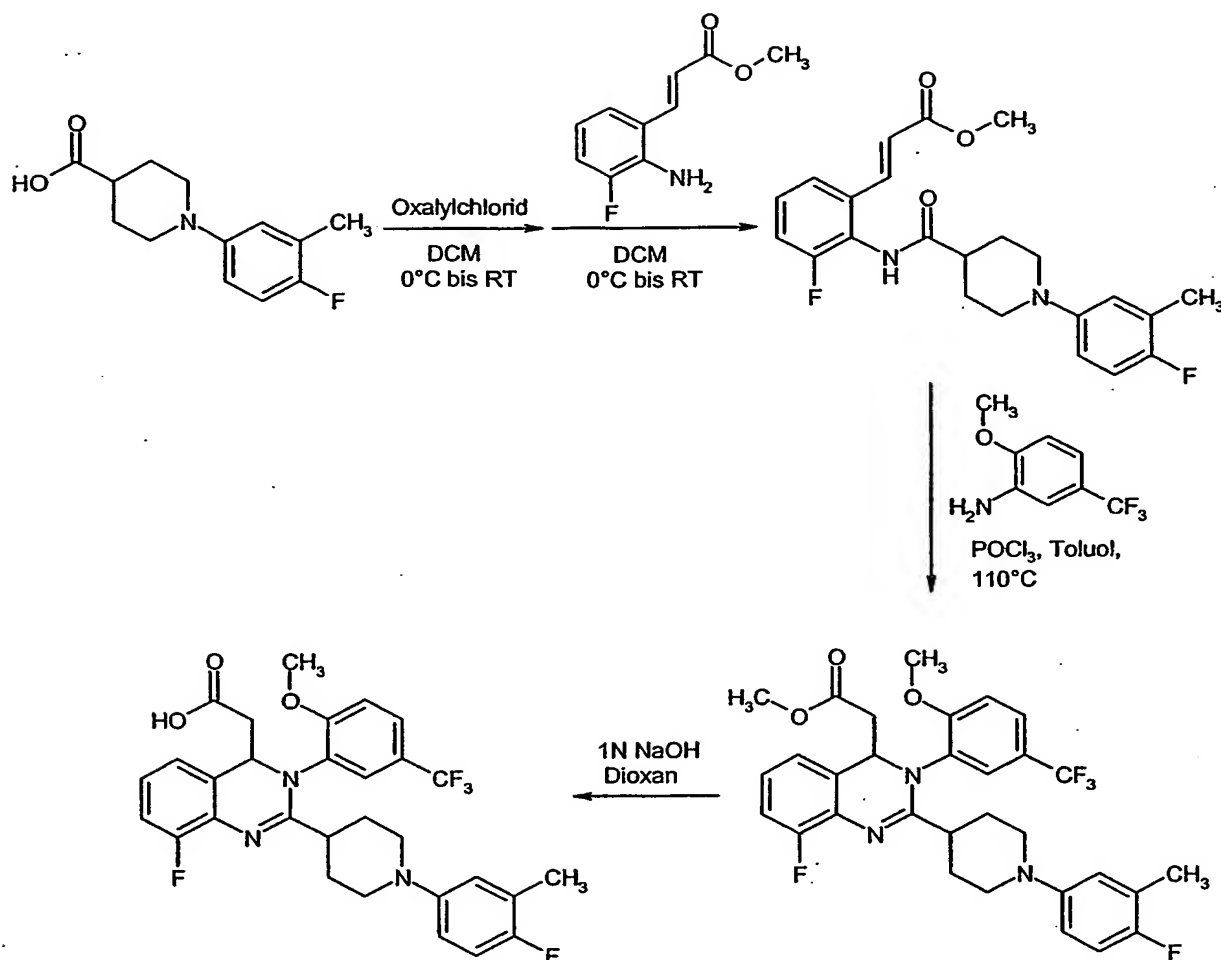
10

Wittig-Horner-Reaktion:



Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

Syntheschema:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV).

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.

- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.
- 6) Behandlung von HCMV-positiven Krebspatienten mit dem Ziel, HCMV-vermittelte Tumorprogression zu verringern (vgl. J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antiviral wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: antivirale Wirkstoffe wie Gancyclovir oder Acyclovir.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

- 5 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster
10 Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole
15 oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.
20

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder,
25 Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie
30

beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den
5 zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis
10 25 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden
15 muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse
20 und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CD ₃ CN	Deuteroacetonitril
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	N,N-Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
H	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine LCMS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

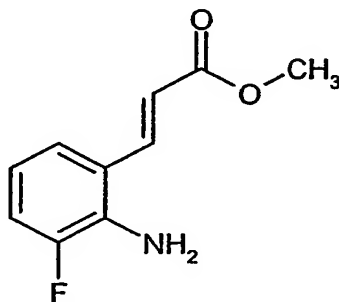
- 5 **Methode 2 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 6136 (10 µm, 350 x 30 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 24°C; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 254 nm; Probenaufgabe in Ethylacetat; Elutionsgemische aus iso-Hexan (A)/Ethylacetat (B), z. B.: Gradient: → 0.0 min 40%B → 9.0 min 40%B → 9.01 min 100%B → 12.0 min 100%B → 12.01 min 40%B → 15 min 40%B.
- 10 **Methode 3 (LCMS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 %A → 2.5 min 30 %A → 3.0 min 5 %A → 4.5 min 5 %A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 15 **Methode 4 (HPLC, präparative Trennung):** Säule: CromSil C18, 250 mm x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 3 min 10%B → 31 min 90%B → 34 min 90%B → 34.01 min 10%B; Laufzeit: 38 min; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- Methode 5 (LCMS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 %A → 2.5 min 30 %A → 3.0 min 5 %A → 4.5 min 5 %A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 20
- Methode 6 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2 %B, 0.5 min 2 %B, 4.5 min 90 %B, 9 min 90 %B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 25
- Methode 7 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 %A → 0.2 min 100 %A → 2.9 min 30 %A → 3.1 min 10 %A → 4.5 min 10 %A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 30

Ausführungsbeispiele**Allgemeine Arbeitsvorschrift [A]: Synthese von substituierten 2-Aminozimtsäurederivaten mittels Heck-Kupplung aus 2-halogensubstituierten Anilinen**

- 5 In einem Einhalskolben werden 1.0 Äquivalente eines Arylhalogenids mit 1.6 Äquivalenten Acrylsäuremethylester, 2.0 Äquivalenten Triethylamin, 0.03 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0.03 Äquivalenten Tri-*o*-tolylphosphin in Acetonitril vorgelegt (ca. 1M-Lösung). Man lässt das Gemisch unter Rückfluss für 48 Stunden rühren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2 v/v chromatographisch gereinigt.

10 **Beispiel 1A**

(2E)-3-[2-Amino-3-fluorphenyl]-propensäuremethylester



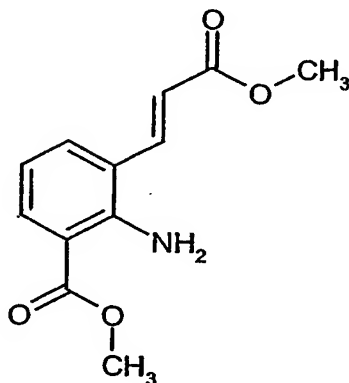
Ausgehend von 42.00 g (221.04 mmol) 2-Brom-6-fluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 29.66 g (68% d. Th.) Produkt erhalten.

- 15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.14$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 196$ ($M+H$)⁺

Beispiel 2A

2-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoesäuremethylester



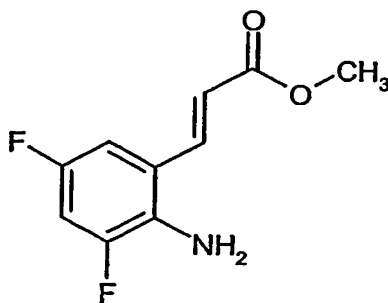
5 Ausgehend von 2.00 g (8.69 mmol) 2-Amino-3-brombenzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.29 g (60% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.42$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 236$ ($M+H$)⁺

Beispiel 3A

(2E)-3-(2-Amino-3,5-difluorphenyl)-2-propensäuremethylester



10

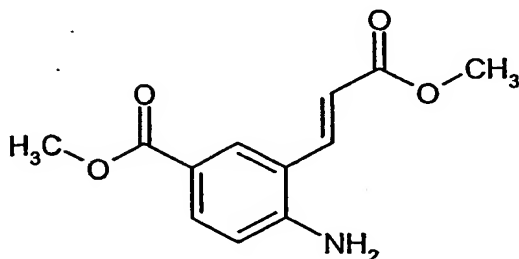
Ausgehend von 3.00 g (14.42 mmol) 2-Brom-4,6-difluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.41 g (45% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.23$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 214$ ($M+H$)⁺

Beispiel 4A

4-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoesäuremethylester



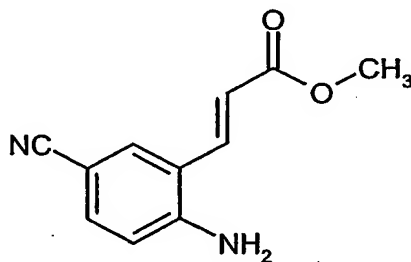
5 Ausgehend von 25.00 g (90.23 mmol) 4-Amino-3-iod-benzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 24.31 g (92% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.71$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺

Beispiel 5A

(2E)-3-[2-Amino-5-cyanophenyl]-2-propensäuremethylester



10

Ausgehend von 1.90 g (9.64 mmol) 3-Brom-4-aminobenzonitril werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.28 g (50% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 2.85$ min

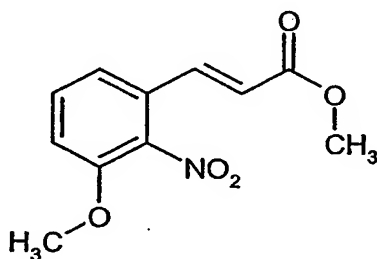
MS (DCI-pos): $m/z = 220$ ($M+NH_4$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]: Synthese von substituierten 2-Nitrozimtsäure-Derivaten mittels Wittig-Horner-Reaktion aus 2-halogensubstituierten Benzaldehyden

- In einem 100 ml Einhalskolben werden 27.5 mmol Methyldiethylphosphonacetat, 25.0 mmol des Benzaldehyds mit 27.5 mmol Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran suspendiert. Nach beendeter
- 5 Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird der Ansatz mit gleichem Volumen Wasser versetzt. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum bei RT ohne weitere Reinigung getrocknet. Gegebenenfalls wird bei starker Verunreinigung säulenchromatographisch über Kieselgel mit
- 10 Cyclohexan/Ethylacetat gereinigt.

Beispiel 6A

(2E)-3-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



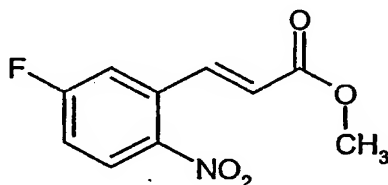
- Ausgehend von 2.00 g (11.04 mmol) 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen
- 15 Arbeitsvorschrift [B] 2.46 g (92% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.37$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

Beispiel 7A

(2E)-3-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



Ausgehend von 20.0 g (118.3 mmol) 5-Fluor-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 7.25 g (27% d. Th.) Produkt erhalten.

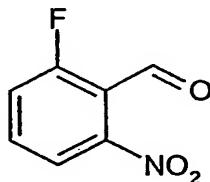
MS (DCI): $m/z = 243$ ($M+NH_4$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]: Herstellung eines 2-Nitrobenzaldehyds aus einem Benzyl-
5 **halogenid**

- 10.0 mmol des Benzylhalogenids werden mit 4.1 g Molekularsieb 4Å und 20.0 mmol *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 45 ml Acetonitril suspendiert. Man lässt bis zur Umsetzung (Reaktionskontrolle mittels DC) bei RT rühren. Nach beendeter Reaktion wird das Molekularsieb abfiltriert, das Lösungsmittel eingengt und der Rückstand wieder in Ethylacetat aufgenommen. Diese
- 10 Lösung wird zunächst mit 1N Salzsäure gewaschen und dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die abgetrennte organische Phase lässt man dann über Natriumsulfat trocknen und engt das Lösungsmittel wieder ein. Das Rohprodukt verfügt laut Analytik über eine genügend hohe Reinheit und kann direkt weiter umgesetzt werden.

Beispiel 8A

- 15 2-Fluor-6-nitrobenzaldehyd



Ausgehend von 2.00 g (8.55 mmol) 3-Fluor-6-nitrobenzylbromid werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] 1.09 g (75% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.58$ min

- 20 **Allgemeine Arbeitsvorschrift [D]: Reduktion der Nitrogruppe der 2-Nitrozimtsäurederivate**

- In einem 250 ml Zweihalskolben werden unter Argon in 60 ml absolutem Ethanol oder Methanol 25 mmol der Nitroverbindung und 125 mmol Zinn-II-chloriddihydrat vorgelegt. Diese Suspension wird 30 Minuten unter Rückfluss gerührt, und es entsteht eine klare Lösung. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und gießt sie danach auf Eiswasser. Der pH-Wert wird
- 25 entweder mit festem Natriumhydrogencarbonat oder mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung auf pH=7-8 eingestellt. Jetzt gibt man 60 ml Ethylacetat hinzu und filtriert die ausgefallenen

Zinnsalze über Kieselgur (ca. 1 cm Schichtdicke) ab. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird noch einmal mit Ethylacetat extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt das Lösemittel ca. um die Hälfte ein. Nun fügt man Aktivkohle hinzu, 5 entsprechend 1% des Gewichts der Nitroverbindung, und erhitzt für 30 Minuten unter Rückfluss (Verfärbung der Lösung). Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Lösemittel eingeeengt.

Als Rückstand verbleibt ein Öl, das bei Trocknung bei RT im Hochvakuum Kristalle ausbildet. Ohne weitere Aufreinigung erfolgt eine direkte Umsetzung zur nächsten Stufe.

Beispiel 9A

10 3-[2-Amino-6-fluorphenyl]-propensäuremethylester



Ausgehend von 7.25 g (32.2 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel 7A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] 5.0 g (58% d. Th.) Produkt erhalten.

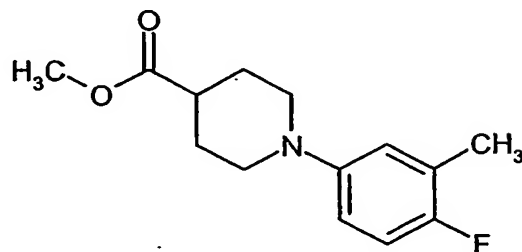
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.33$ min

15 Allgemeine Arbeitsvorschrift [E]: Synthese der N-Arylpiperidin-4-carbonsäureester mittels Buchwald-Hartwig-Chemie

Die Reaktion wird unter Argon in einem gründlich ausgeheizten Kolben durchgeführt. In 100 ml absolutem Toluol werden 24.7 mmol des Brombenzols, 74 mmol Piperidin-4-carbonsäureester sowie 34.5 mmol Natrium-tert.-butylat vorgelegt, 0.25 mmol Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium und 0.74 mmol BINAP zugegeben, das Reaktionsgemisch auf 120°C erwärmt und 16 Stunden 20 unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird abgebrochen und nacheinander einmal mit Wasser und zweimal mit 1N Salzsäure extrahiert. Anschließend wird die saure wässrige Phase mit 1N Natronlauge auf pH 8 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum 25 entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt werden.

Beispiel 10A

N-(4-Fluor-3-methylphenyl)-piperidin-4-carbonsäuremethylester

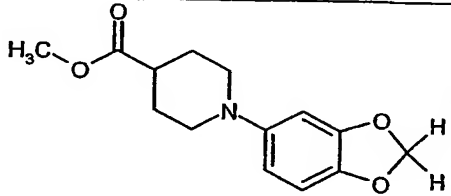
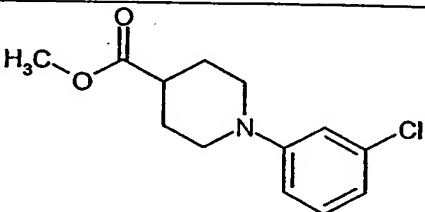
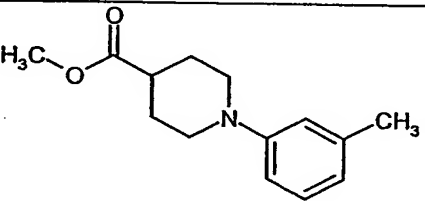
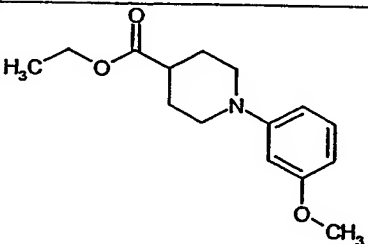
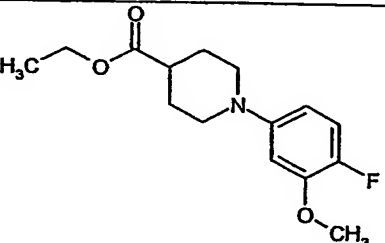


- 5 Ausgehend von 10.6 g (74.0 mmol) Piperidin-4-carbonsäuremethylester und 4.67 g (24.7 mmol) 5-Brom-2-fluortoluol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 2.74 g (40% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.48$ min

Die Beispiele 11A bis 17A aus der nachfolgenden Tabelle können nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] hergestellt werden.

Bsp.-Nr.	Struktur	Edukt A Menge Edukt A Edukt B Menge Edukt B	Ausbeute	HPLC R_t [min] (Methode)
11A		Piperidin-4-carbonsäuremethylester 10.6 g (74.0 mmol) 4-Fluor-brombenzol 4.32 g (24.7 mmol)	5.77 g (62% d. Th.)	3.25 (1)
12A		Piperidin-4-carbonsäuremethylester 10.6 g (74.0 mmol) 3-Fluor-brombenzol 4.32 g (24.7 mmol)	3.19 g (54% d. Th.)	3.41 (1)

Bsp.- Nr.	Struktur	Edukt A Menge Edukt A Edukt B Menge Edukt B	Ausbeute	HPLC R _t [min] (Methode)
13A		Piperidin-4-carbon- säuremethylester 10.6 g (74.0 mmol) 3,4-Dioxolan-brom- benzol 4.96 g (24.7 mmol)	3.75 g (44% d. Th.)	3.27 (1)
14A		Piperidin-4-carbon- säuremethylester 22.4 g (156.7 mmol) 3-Chlor-brombenzol 10.00 g (52.3 mmol)	6.78 g (51% d. Th.)	3.74 (1)
15A		Piperidin-4-carbon- säuremethylester 5.02 g (35.1 mmol) 3-Methylbrombenzol 2.00 g (11.7 mmol)	0.59 g (9% d. Th.)	3.46 (1)
16A		Piperidin-4-carbonsäure- ethylester 5.00 g (31.8 mmol) 3-Methoxy-brombenzol 1.98 g (10.6 mmol)	1.66 g (59% d. Th.)	3.60 (1)
17A		Piperidin-4-carbonsäure- ethylester 3.68 g (23.41 mmol) 4-Brom-1-fluor-2- methoxybenzol 1.60 g (7.80 mmol)	1.32 g (60% d. Th.)	3.60 (1)

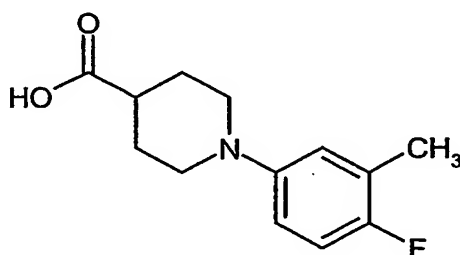
Allgemeine Arbeitsvorschrift [F]: Hydrolyse der N-Arylpiperidin-4-carbonsäureester

Es werden 1.0 Äquivalente des N-Arylpiperidin-4-carbonsäureesters in Dioxan gelöst und 2.0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man läßt für 16 Stunden bei 80°C rühren und nach

beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC) wird der Ansatz eingeeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH = 5 gestellt. Man filtert den entstehenden Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser sowie Cyclohexan und trocknet ihn im Hochvakuum bei Raumtemperatur. Falls die Reinheit des Produktes nicht hoch
 5 genug ist, wird es über präparative HPLC an RP-Phase gereinigt.

Beispiel 18A

N-(4-Fluor-3-methylphenyl)-piperidin-4-carbonsäure

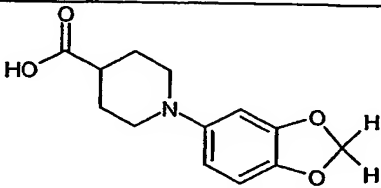
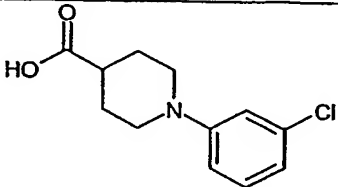
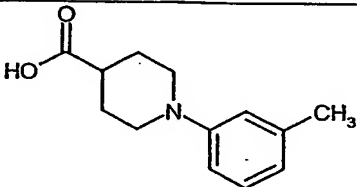
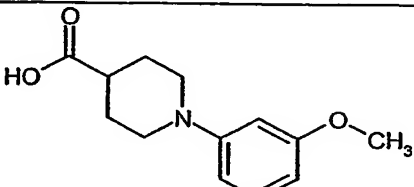
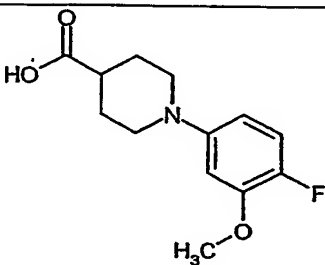


Ausgehend von 2.57 g (10.7 mmol) des Esters aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen
 10 Arbeitsvorschrift [F] 1.48 g (58% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.35$ min

Die Beispiele 19A bis 25A aus der nachfolgenden Tabelle können nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] hergestellt werden.

Bsp.-Nr.	Struktur	Edukt Menge Edukt	Ausbente	HPLC R_t [min] (Methode)
19A		Beispiel 11A 5.7 g (24.0 mmol)	2.06 g (38% d. Th.)	2.77 (1)
20A		Beispiel 12A 3.19 g (13.4 mmol)	2.5 g (83% d. Th.)	3.05 (1)

Bsp.- Nr.	Struktur	Edukt Menge Edukt	Ausbeute	HPLC R _t [min] (Methode)
21A		Beispiel 13A 3.75 g (14.2 mmol)	2.85 g (80% d. Th.)	2.98 (1)
22A		Beispiel 14A 6.73 g (26.5 mmol)	5.55 g (76% d. Th.)	3.36 (1)
23A		Beispiel 15A 0.59 g (1.09 mmol)	0.13 g (48% d. Th.)	1.13 (3)
24A		Beispiel 16A 1.57 g (5.96 mmol)	1.12 g (80% d. Th.)	3.10 (1)
25A		Beispiel 17A 5.72 g (20.33 mmol)	4.98 g (97% d. Th.)	3.20 (1)

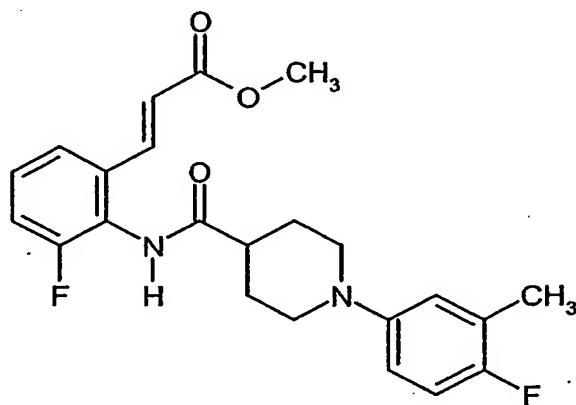
Allgemeine Arbeitsvorschrift [G]: Acylierung der 2-Aminozimtsäureester mit N-Arylpiperidin-4-carbonsäure

In 75 ml Dichlormethan werden 6.3 mmol der N-Arylpiperidin-4-carbonsäure vorgelegt, ein Tropfen DMF zugegeben und das Gemisch unter Eiskühlung mit 18.7 mmol Oxalylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird 1h unter Rückfluss erhitzt, das Reaktionsgemisch abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 60 ml Dichlormethan aufgenommen und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 5.7 mmol 2-Aminozimtsäureester und 18.7

- mmol Pyridin oder Triethylamin in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird für 2h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und über Natriumsulfat
- 5 getrocknet. Das Natriumsulfat wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether und einigen Tropfen Ethylacetat verrührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet. Sollte das Produkt nicht sauber genug für weitere Umsetzungen sein, wird es chromatographisch gereinigt.

Beispiel 26A

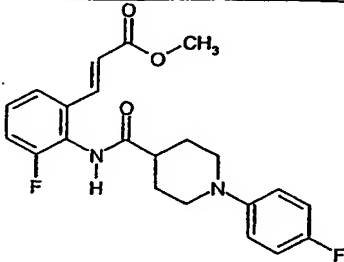
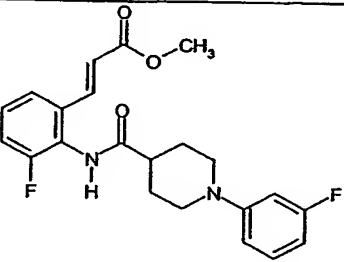
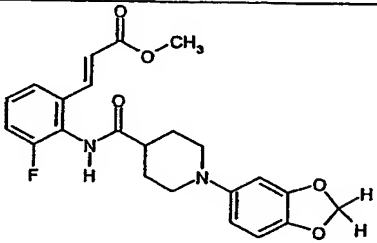
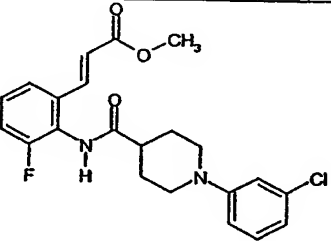
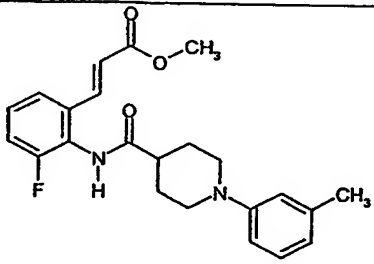
- 10 (2E)-3-Fluor-2-({[1-(4-fluor-3-methyl)piperidin-4-yl]carbonyl}amino)phenyl]acrylsäure-methylester

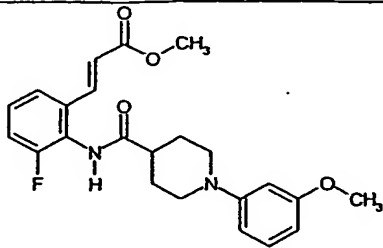
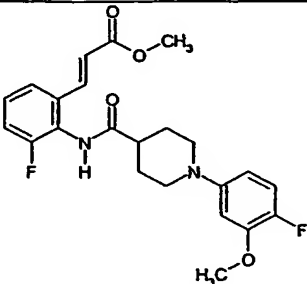


- Ausgehend von 1.48 g (6.23 mmol) Carbonsäure aus Beispiel 18A und 1.11 g (5.67 mmol) Anilin aus Beispiel 1A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 7.77 g (79% d. Th.) Produkt
- 15 erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.05$ min

Die Beispiele 27A bis 33A aus der nachfolgenden Tabelle können nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] hergestellt werden.

Bsp.- Nr.	Struktur	Anilin Menge Anilin Säure Menge Säure	Ausbeute	HPLC R _t [min] (Methode)
27A		Beispiel 1A 4.81 g (24.67 mmol) Beispiel 19A 5.8 g (25.98 mmol)	4.70 g (48% d. Th.)	3.80 (6)
28A		Beispiel 1A 1.99 g (10.2 mmol) Beispiel 20A 2.5 g (11.2 mmol)	3.75 g (92% d. Th.)	3.97 (1)
29A		Beispiel 1A 2.03 g (10.4 mmol) Beispiel 21A 2,85 g (11.4 mmol)	1.79 g (39% d. Th.)	3.89 (1)
30A		Beispiel 1A 1.9 g (9.9 mmol) Beispiel 22A 3.0 g (10.9 mmol)	2.78 g (68% d. Th.)	4.20 (1)
31A		Beispiel 1A 0.22 g (1.11 mmol) Beispiel 23A 0.29 g (1.20 mmol)	0.21 g (46% d. Th.)	3.99 (6)

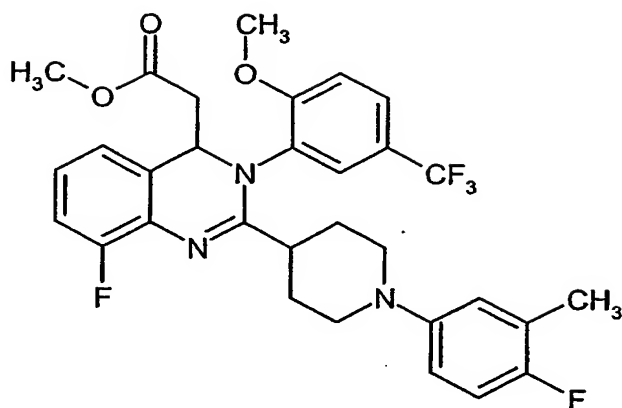
Bsp.- Nr.	Struktur	Anilin Menge Anilin Säure Menge Säure	Ausbeute	HPLC R _t [min] (Methode)
32A		Beispiel 1A 0.87 g (4.45 mmol) Beispiel 24A 1.1 g (4.68 mmol)	0.47 g (26% d. Th.)	4.00 (1)
33A		Beispiel 1A 0.73 g (3.76 mmol) Beispiel 25A 2.40 g (9.48 mmol)	0.25 g (15% d. Th.)	4.00 (1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift [H]: Cyclisierung der 2-Aminoacylzimtsäureester mit Anilinen

In 10 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 1.2 mmol des 2-Aminoacylzimtsäureesters sowie 7.24 mmol Phosphoroxychlorid vorgelegt. Das Gemisch wird unter intensivem Rühren 16h unter Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 120-125°C). Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und einmal mit Toluol codestilliert. Es wird erneut in 10 ml Toluol aufgenommen und mit 3.6 mmol des Anilins versetzt. Das Gemisch wird 24h bei Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 1N Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel oder mittels präparativer HPLC (Methode 4) gereinigt.

Beispiel 34A

{8-Fluor-2-[1-(4-fluor-3-methylphenyl)piperidin-4-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-essigsäuremethylester



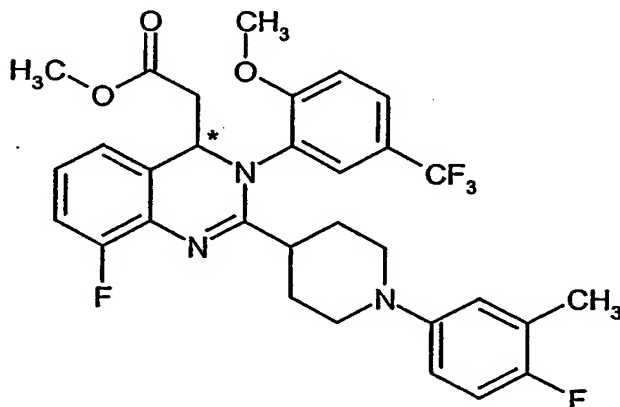
Ausgehend von 0.6 g (1.45 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 26A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) sowie Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 8:2 (v/v) 355 mg (39% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.52$ min

MS: $m/z = 588$ ($M+H$)⁺

Beispiel 35A

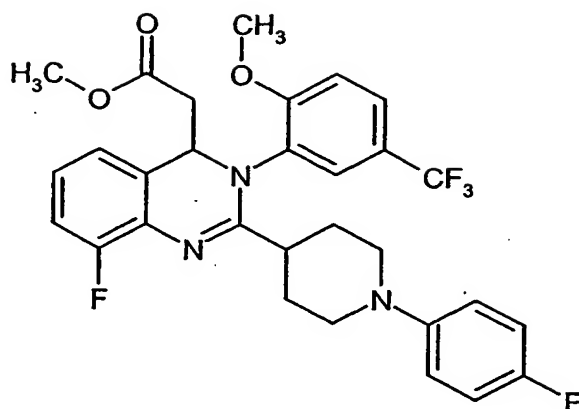
{8-Fluor-2-[1-(4-fluor-3-methylphenyl)piperidin-4-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-essigsäuremethylester



Ausgehend von 355 mg (0.6 mmol) Racemat aus Beispiel 34A werden nach chromatographischer Enantiomerentrennung (Methode 2) 148 mg (42% d. Th.) der Verbindung als Enantiomer B erhalten.

15 Beispiel 36A

{8-Fluor-2-[1-(4-fluorphenyl)piperidin-4-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-essigsäuremethylester



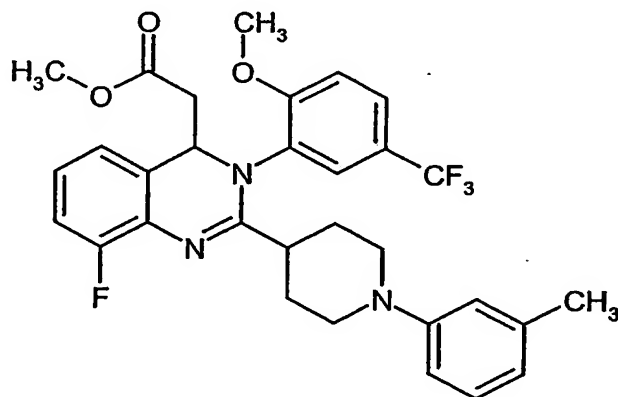
Ausgehend von 300 mg (0.75 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 27A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 298 mg (69% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.30$ min

5 MS (ESI pos): $m/z = 574$ ($M+H$)⁺

Beispiel 37A

{8-Fluor-3-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl)-2-[1-(3-methylphenyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-essigsäuremethylester



10 Ausgehend von 0.057 g (0.14 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 31A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 32 mg (35% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.44$ min

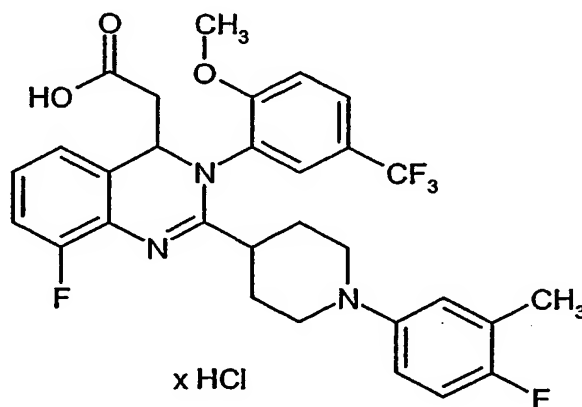
MS: $m/z = 570$ ($M+H$)⁺

AusführungsbeispieleAllgemeine Arbeitsvorschrift [I]: Esterverseifung der Chinazolylessigsäureester

- Es werden 1.0 Äquivalente des Chinazolylessigsäureesters in Dioxan gelöst und 5.0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man lässt für 16 Stunden bei 80°C rühren und nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC) wird der Ansatz eingeeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH = 5 gestellt. Man filtriert den entstehenden Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser und Diethylether nach und trocknet ihn im Hochvakuum oder im Trockenschrank. Falls die Reinheit des Produktes nicht hoch genug ist, wird es über präparative HPLC an RP-Phase (Methode 4) oder durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Beispiel 1

{8-Fluor-2-[1-(4-fluor-3-methylphenyl)piperidin-4-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}essigsäure Hydrochlorid



- 15 Ausgehend von 50 mg (0.085 mmol) Methylester aus Beispiel 34A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [I] sowie Einengen des Produktes aus einem Gemisch aus Methanol / 1N Salzsäure 13 mg (24% d. Th.) Produkt erhalten.

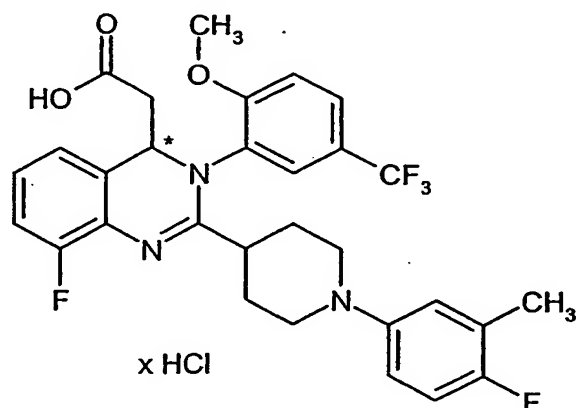
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.27$ min

MS (ESIpos): $m/z = 574$ ($M+H$)⁺

- 20 ¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.05-7.82 (m, 2H), 7.65-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.29-7.12 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 5.40 und 5.25 (2s, 1H), 4.00-3.75 (2s, 3H), 3.75-2.70 (m, 9H), 2.70-2.00 (m, 2H). (Im ¹H-NMR gibt es Hinweise auf Rotationsisomere.)

Beispiel 2

{8-Fluor-2-[1-(4-fluor-3-methylphenyl)piperidin-4-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}essigsäure Hydrochlorid



- 5 Ausgehend von 148 mg (0.25 mmol) Methylester aus Beispiel 35A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [I] sowie Einengen des Produktes aus einem Gemisch aus Methanol / 1N Salzsäure 62 mg (40% d. Th.) Produkt erhalten.

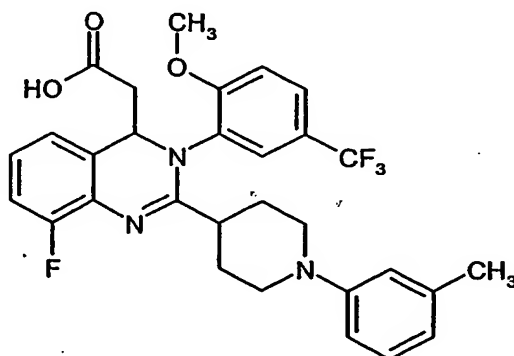
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.27$ min

MS (ESIpos): $m/z = 574$ (M-HCl+H)⁺

- 10 ¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.00-7.55 (m, 2H), 7.55-6.75 (m, 7H), 5.25 und 5.05 (2s, 1H), 3.95 und 3.75 (2s, 3H), 3.70-3.48 (d, 2H), 3.05-2.00 (m, 7H). (Im ¹H-NMR gibt es Hinweise auf Rotationsisomere.)

Beispiel 3

- 15 {8-Fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-2-[1-(3-methylphenyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 41 mg (0.07 mmol) Methylester aus Beispiel 37A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [I] sowie Einengen des Produktes aus einem Gemisch aus Methanol / 1N Salzsäure und anschließender Reinigung mittels Chromatographie (Methode 4) 13 mg (31% d. Th.) Produkt erhalten.

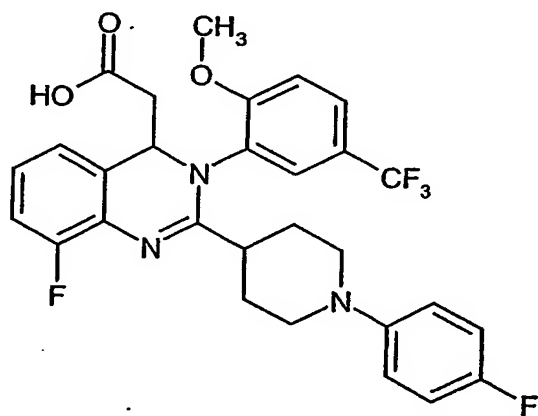
5 HPLC (Methode 7): $R_t = 2.64$ min

MS (ESIpos): $m/z = 556$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.94-7.80 (m, 3H), 7.42-6.93 (m, 7H), 5.45-5.27 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.54 (m, 2H), 3.27-3.02 (m, 2H), 2.96-2.68 (m, 3H), 2.38-1.93 (m, 6H). (Im ¹H-NMR gibt es Hinweise auf Rotationsisomere.)

10 Beispiel 4

{8-Fluor-2-[1-(4-fluorphenyl)piperidin-4-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}essigsäure



15 Ausgehend von 50.00 mg (0.09 mmol) Methylester aus Beispiel 36A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [I] 30 mg (62% d. Th.) Produkt erhalten.

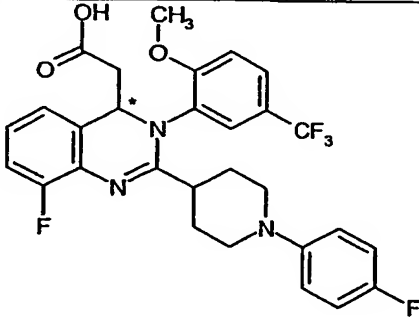
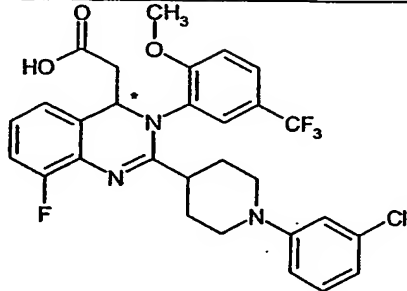
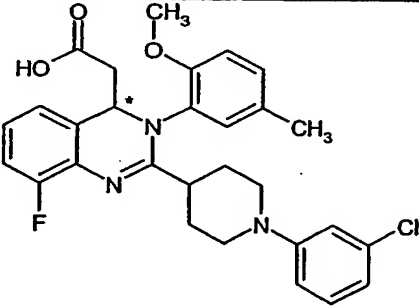
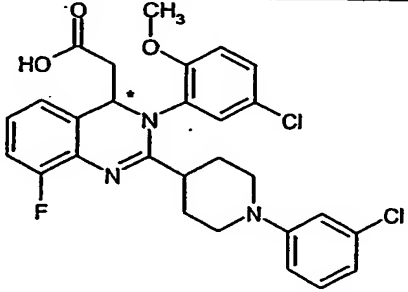
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.20$ min

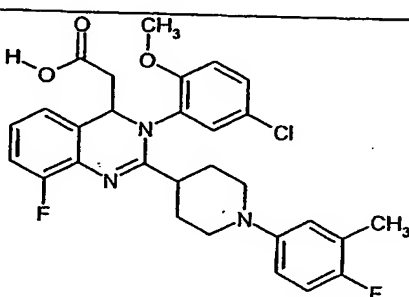
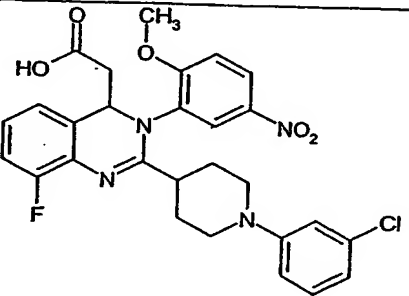
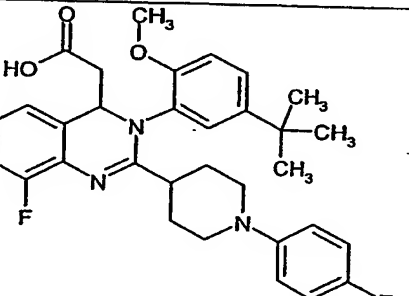
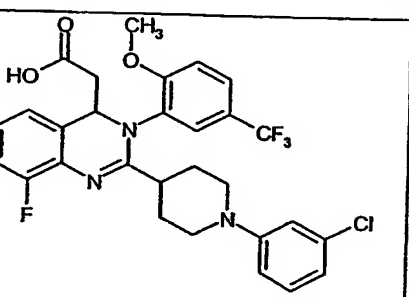
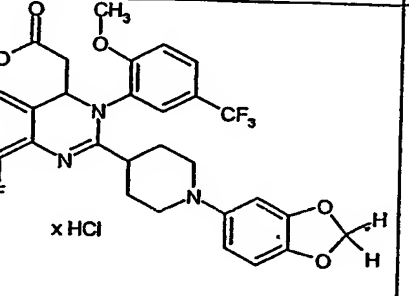
MS (DCI/NH₃): $m/z = 560$ ($M+H$)⁺

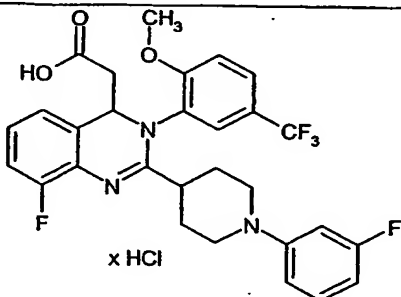
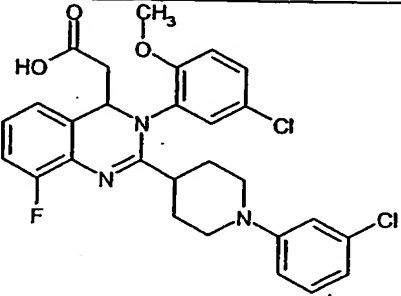
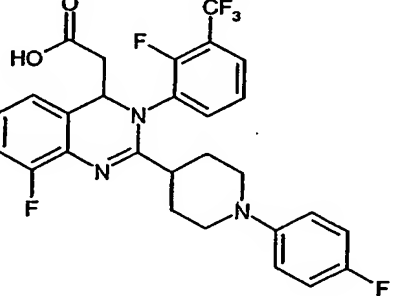
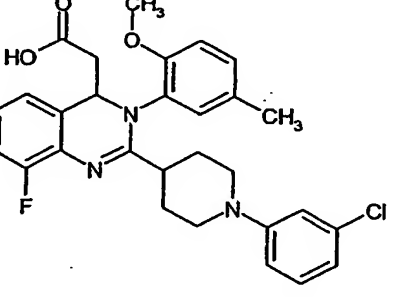
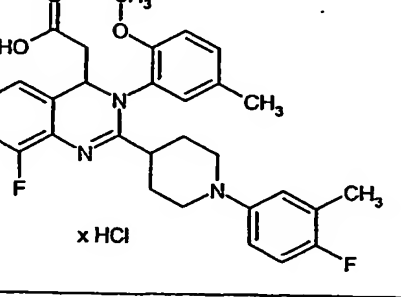
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.85-7.50 (m, 2H), 7.35-6.60 (m, 8H), 4.95 (m, 1H), 3.95 und 3.75 (2s, 3H), 3.20-1.50 (m, 10H). (Im ¹H-NMR gibt es Hinweise auf Rotationsisomere.)

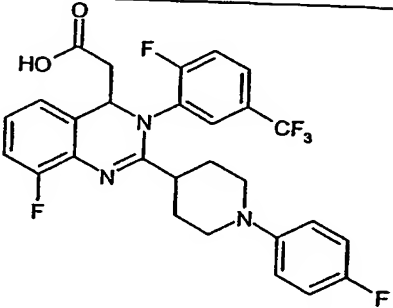
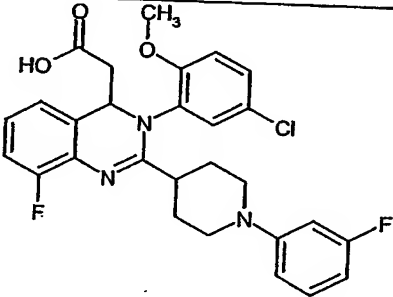
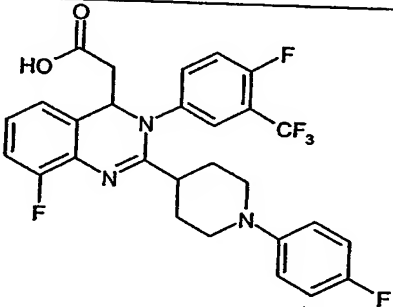
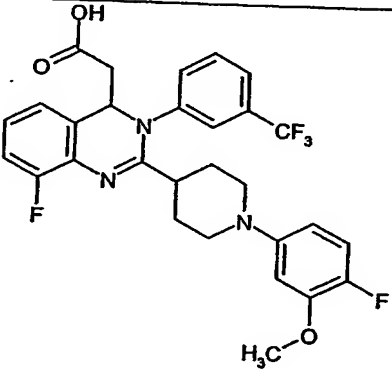
20 Die Beispiele 5 bis 24 aus der nachfolgenden Tabelle können nach den allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und [I] hergestellt werden. Hydrochloride können erhalten werden, indem man

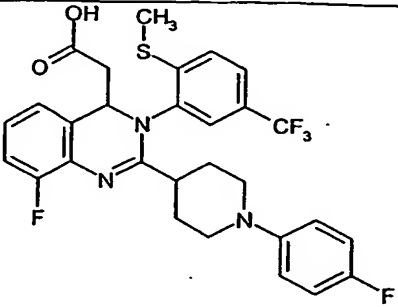
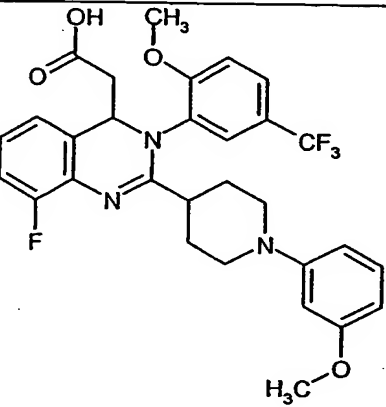
gegebenenfalls nach der Umsetzung das Produkt aus einem Gemisch aus Methanol / 1N Salzsäure einengt.

Bsp.-Nr.	Struktur	Molekulargewicht	Isomer	HPLC R _t [min] (Methode)	MS m/z
5		559.5	Enantiomer B	4.20 (1)	560 [M+H] ⁺
6		576	Enantiomer B	4.65 (1)	576 [M+H] ⁺
7		522	Enantiomer B	4.78 (1)	522 [M+H] ⁺
8		542.4	Enantiomer B	4.64 (1)	542 [M+H] ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Molekular- gewicht	Isomer	HPLC R _t [min] (Methode)	MS m/z
9		540	Racemat	4.13 (1)	540 [M+H] ⁺
10		553	Racemat	4.50 (1)	553 [M+H] ⁺
11		547.6	Racemat	4.40 (6)	548 [M+H] ⁺
12		576	Racemat	4.77 (1)	576 [M+H] ⁺
13		588.5	Racemat	3.96 (6)	552 [M-HCl +H] ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Molekular- gewicht	Isomer	HPLC R _t [min] (Methode)	MS m/z
14	 x HCl	596	Racemat	4.53 (1)	560 [M-HCl +H] ⁺
15		542.4	Racemat	4.67 (1)	542 [M+H] ⁺
16		547.5	Racemat	4.10 (6)	548 [M+H] ⁺
17		522	Racemat	4.70 (1)	522 [M+H] ⁺
18	 x HCl	556.1	Racemat	4.10 (1)	520 [M-HCl +H] ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Molekular- gewicht	Isomer	HPLC R _t [min] (Methode)	MS m/z
19		547.5	Racemat	4.10 (1)	548 [M+H] ⁺
20		562.4	Racemat	4.39 (1)	526 [M-HCl +H] ⁺
21		547.5	Racemat	4.20 (1)	548 [M+H] ⁺
22		559.5	Racemat	4.20 (1)	560 [M+H] ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Molekular- gewicht	Isomer	HPLC R _t [min] (Methode)	MS m/z
23		575.6	Racemat	4.20 (6)	576 [M+H] ⁺
24		571.6	Racemat	4.20 (1)	572 [M+H] ⁺

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

- 5 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0.5 und 0.05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0.001 – 0.002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 – 0.0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100% cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.
- 10
- 15
- 20 Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:
- CC_{50} (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;
- EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;
- 25 SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	NHDF CC ₅₀ [μM]	HCMV EC ₅₀ [μM]	SI HCMV
1	24	0.03	800
2	31	0.04	775
3	31	0.1	310
4	36	0.15	237

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

5 **HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell**

Tiere: 3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

- 10 **Virusanzucht:** Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis, wird in vitro auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0.01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10% foetalem Kälberserum (FKS) mit 10% DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben).
- 15

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung: 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Pease & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al.,

- 20 Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439; P.M. Kraemer et al., Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x 10⁶ virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 μl MEM, 10%
- 25 FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Optional werden nach 12-13 Stunden auf die infizierten Schwämme 5 ng/μl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in 25 μl PBS / 0.1 % BSA / 1 mM

DTT aufgebracht und 1 Stunde inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder einem Gemisch aus Azepromazin-Xylazin und Ketamin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8.00 Uhr und 17.00 Uhr), oder einmal täglich (14.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 3 oder 10 oder 30 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0.5%-igen Tylose-suspension optional mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U/1.5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder nach Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben). Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

- 5 **Zusammensetzung:** 100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

- 10 **Herstellung:** Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

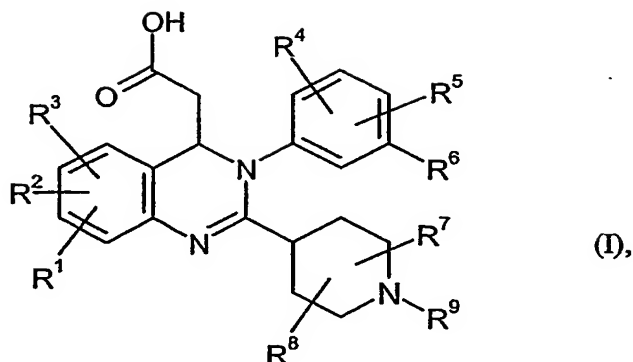
- 15 **Zusammensetzung:** 1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

- 20 **Herstellung:** Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

- 5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro stehen,
- R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,
- 10 R^6 für Alkyl, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,
- R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy stehen und
- R^9 für Aryl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Aryl und 1,3-Benzodioxol-5-yl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die
- 15 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Nitro und gegebenenfalls Hydroxy-substituiertes Alkyl,
- 20 oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Aminocarbonyl stehen,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy stehen,

R^6 für Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, oder C_1 - C_3 -Alkyl stehen und

R^9 für Phenyl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino und Nitro.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 für Fluor steht,

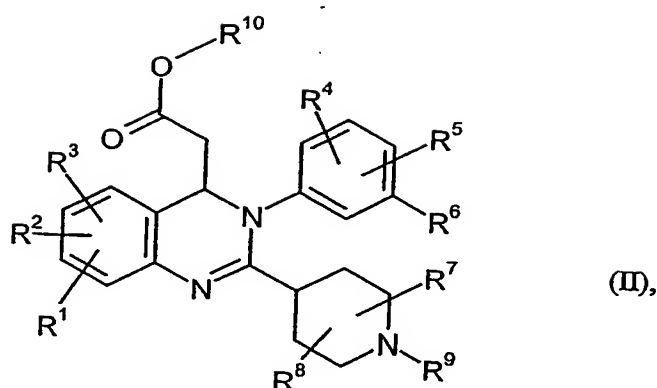
R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Methoxy stehen,

R^6 für Trifluormethyl steht,

R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen und

R^9 für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel,



in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ und R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und R^{10} für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

mit einer Base umgesetzt wird.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

10 7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.

15 9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

20 11. Arzneimittel nach Anspruch 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

12. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch

Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 9 bis 11 oder eines nach einem der Ansprüche 6 bis 8 erhaltenen Arzneimittels.

THIS PAGE BLANK (CONT.)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 A61K31/517 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2004/041790 A (BAYER HEALTHCARE AG; WUNBERG, TOBIAS; BAUMEISTER, JUDITH; JESKE, MARIO) 21 May 2004 (2004-05-21) Formula 1 page 1, lines 20,21	1-12
P,A	WO 2004/072048 A (BAYER HEALTHCARE AG; WUNBERG, TOBIAS; BAUMEISTER, JUDITH; BETZ, ULRICH) 26 August 2004 (2004-08-26) Formula I, page 1, lines 16,17	1-12
A	WO 99/41253 A (TULARIK INC; CUSHING, TIMOTHY, D; MELLON, HEATHER, L; JAEN, JUAN, C; F) 19 August 1999 (1999-08-19) page 14, line 16 - page 15, line 20 ----- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2005

Date of mailing of the international search report

11/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP2004/012175

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAKAO SAITO, KENSAKU TSUDA, YOJI SAITO: "A Facile and Efficient Carbodiimide-Mediated Synthesis of Dihydroquinazolines via a Tandem Nucleophilic Addition-Intramolecular Hetero Conjugate Addition Annulation Strategy" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 37, no. 2, 1996, pages 209-212, XP002326650 Compound 7	1-12
A	FENGJIANG WANG, JAMES R. HAUSKE: "Solid-Phase Synthesis of 3,4-Dihydroquinazoline" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 38, no. 50, 1997, pages 8651-8654, XP002326651 compound 8	1-12
T	YONG SUP LEE, BUM HOON LEE, SEONG JUN PARK, SOON BANG KANG, HYEWHON RHIM, JIN-YONG PARK, JUNG-HA LEE, SEONG WOO JEONG, JAE YEOL LE: "3,4-Dihydroquinazoline derivatives as novel selective T-type Ca ²⁺ channel blockers" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 3379-3384, XP002326652 compound 7	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 12 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012175

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041790 A	21-05-2004	DE 10251914 A1 AU 2003301848 A1 WO 2004041790 A1	19-05-2004 07-06-2004 21-05-2004
WO 2004072048 A	26-08-2004	DE 10305785 A1 WO 2004072048 A1	26-08-2004 26-08-2004
WO 9941253 A	19-08-1999	AT 245641 T AU 748087 B2 AU 2599999 A BR 9908004 A CA 2321153 A1 CN 1297447 A DE 69909756 D1 EP 1056742 A1 JP 2002503662 T NZ 506417 A WO 9941253 A1 US 6200977 B1 US 2004006068 A1 US 2001018436 A1	15-08-2003 30-05-2002 30-08-1999 18-12-2001 19-08-1999 30-05-2001 28-08-2003 06-12-2000 05-02-2002 30-05-2003 19-08-1999 13-03-2001 08-01-2004 30-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inten les Aktenzeichen
PCT/EP2004/012175

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/04 A61K31/517 A61P31/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 2004/041790 A (BAYER HEALTHCARE AG; WUNBERG, TOBIAS; BAUMEISTER, JUDITH; JESKE, MARIO) 21. Mai 2004 (2004-05-21) Formula 1 Seite 1, Zeilen 20,21	1-12
P,A	WO 2004/072048 A (BAYER HEALTHCARE AG; WUNBERG, TOBIAS; BAUMEISTER, JUDITH; BETZ, ULRICH) 26. August 2004 (2004-08-26) Formula I, Seite 1, Zeilen 16,17	1-12
A	WO 99/41253 A (TULARIK INC; CUSHING, TIMOTHY, D; MELLON, HEATHER, L; JAEN, JUAN, C; F) 19. August 1999 (1999-08-19) Seite 14, Zeile 16 - Seite 15, Zeile 20 ----- -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	TAKAO SAITO, KENSAKU TSUDA, YOJI SAITO: "A Facile and Efficient Carbodiimide-Mediated Synthesis of Dihydroquinazolines via a Tandem Nucleophilic Addition-Intramolecular Hetero Conjugate Addition Annulation Strategy" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 37, Nr. 2, 1996, Seiten 209-212, XP002326650 Compound 7	1-12
A	FENGJIANG WANG, JAMES R. HAUSKE: "Solid-Phase Synthesis of 3,4-Dihydroquinazoline" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 38, Nr. 50, 1997, Seiten 8651-8654, XP002326651 compound 8	1-12
T	YONG SUP LEE, BUM HOON LEE, SEONG JUN PARK, SOON BANG KANG, HYEWHON RHIM, JIN-YONG PARK, JUNG-HA LEE, SEONG WOO JEONG, JAE YEOL LE: "3,4-Dihydroquinazoline derivatives as novel selective T-type Ca ²⁺ channel blockers" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 14, 2004, Seiten 3379-3384, XP002326652 compound 7	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012175

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 12
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012175

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004041790 A	21-05-2004	DE 10251914 A1	19-05-2004
		AU 2003301848 A1	07-06-2004
		WO 2004041790 A1	21-05-2004
WO 2004072048 A	26-08-2004	DE 10305785 A1	26-08-2004
		WO 2004072048 A1	26-08-2004
WO 9941253 A	19-08-1999	AT 245641 T	15-08-2003
		AU 748087 B2	30-05-2002
		AU 2599999 A	30-08-1999
		BR 9908004 A	18-12-2001
		CA 2321153 A1	19-08-1999
		CN 1297447 A	30-05-2001
		DE 69909756 D1	28-08-2003
		EP 1056742 A1	06-12-2000
		JP 2002503662 T	05-02-2002
		NZ 506417 A	30-05-2003
		WO 9941253 A1	19-08-1999
		US 6200977 B1	13-03-2001
		US 2004006068 A1	08-01-2004
		US 2001018436 A1	30-08-2001